

AH

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-136109

(43)Date of publication of application : 16.05.2000

(51)Int.Cl.

A61K 7/00

A61K 7/48

(21)Application number : 11-269524

(71)Applicant : L'OREAL SA

(22)Date of filing : 22.09.1999

(72)Inventor : MAIGNAN JEAN  
GENARD SYLVIE

(30)Priority

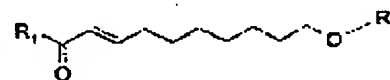
Priority number : 98 9811811 Priority date : 22.09.1998 Priority country : FR

(54) NEW 10-HYDROXY-2-DECENOIC ACID DERIVATIVE, ITS USE FOR FACILITATING ELIMINATION OF DERMAL RUBBISH FROM SKIN AND COMPOSITION CONTAINING THE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine for facilitating the elimination of dermal rubbishes from skins and/or stimulating the regeneration of the epidermis and resisting against skin aging by including a specific compound as an active ingredient.

SOLUTION: This medicine is obtained by including the effective amount (suitably a concentration in the range of 0.001-20 wt.%) of at least one of compounds corresponding to formula I [wherein R<sub>1</sub> is H or NR'R'' (wherein R' and R'' are each H, a 1-4C alkyl, a 3-4C alkenyl or the like; R' and R'' can form a heterocyclic ring together with nitrogen atoms combined with them) or the like; R<sub>2</sub> is H, a 1-18C alkyl, a perfluoroalkyl, a 2-18C alkenyl or the like] or its salts, isomers and stereoisomers. Further, for example, the compound of formula I may be prepared from ethyl-10-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-decenoate represented by formula II.



I



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.09.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 25.11.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-136109

(P 2 0 0 0 - 1 3 6 1 0 9 A)

(43) 公開日 平成12年5月16日 (2000.5.16)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A61K 7/00		A61K 7/00	C
7/48		7/48	

審査請求 有 請求項の数17 O L (全13頁)

<p>(21) 出願番号 特願平11-269524</p> <p>(22) 出願日 平成11年9月22日 (1999.9.22)</p> <p>(31) 優先権主張番号 9811811</p> <p>(32) 優先日 平成10年9月22日 (1998.9.22)</p> <p>(33) 優先権主張国 フランス (F R)</p>	<p>(71) 出願人 391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14</p> <p>(72) 発明者 ジャン メーニャン フランス国 93290 トランブレ アン フランス, リュ アレヴィ 8</p> <p>(72) 発明者 シルヴィー ジェナール フランス国 75012 パリ, リュ ヴィイ オ 31</p> <p>(74) 代理人 100109726 弁理士 園田 吉隆 (外1名)</p>
---	---

(54) 【発明の名称】 新規の10-ヒドロキシ-2-デセン酸誘導体、皮膚の落屑を促進するためのその用途、及び該誘導体を含有する組成物

(57) 【要約】

【課題】 効果的でかつ快適な使用感で副作用のない、皮膚の落屑の促進及び／又は表皮の再生の刺激及び／又は内因性及び／又は外因性の皮膚加齢への抵抗用の薬剤を提供する。

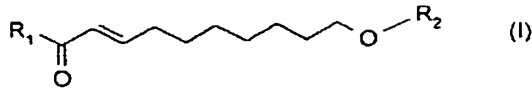
【解決手段】 活性化化合物として10-ヒドロキシ-2-デセン酸の新規の誘導体を有効量含有する薬剤を使用するか、該薬剤を含有する組成物を使用して、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、よって皮膚加齢への抵抗を意図した非治療的トリートメントを行う。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(I)：

【化1】



〔上式中、

R<sub>1</sub>-は：

- 水素原子
- -NR'R''基

〔上式中、R'及びR''は同一でも異なってもよく、水素原子、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、又はC<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル基、又はシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を表し、R'及びR''はそれらが結合している窒素原子と共に複素環を形成し得るものであり、さらに-NR'R''基はアミノ酸又はグルコサミンの残基であってもよいもの〕；

- -OR<sub>3</sub>基

であって、R<sub>3</sub>が：

- 水素原子；
- 直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル基；
- 直鎖状又は分枝状のC<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>アルケニル基又は
- 直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ペルフルオロアルキル基；

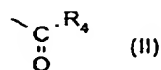
で、アルキル又はアルケニル基が、一又は複数のヒドロキシル及び／又はアミノ及び／又はアミノアルキル基で置換され得るものであり；これらの基は、直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>カルボン酸アルキル官能基、又はカルボン酸官能基で、さらに置換され得るもの；

- 直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル基、-CO-R'''アシル基又は-OR'''アルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基又はアリール基で、R'''が水素原子又はヒドロキシル基又は直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル基を表すもの；から選択される原子又は基を表すもの；から選択される原子又は基を表し；R<sub>2</sub>は：

- 水素原子、
- 直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル基、
- 直鎖状又は分枝状のC<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>アルケニル基、
- 直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ペルフルオロアルキル基、

- C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>モノ-又はポリヒドロキシルアルキル基、
- シクロペンチル又はシクロヘキシル基、
- テトラヒドロピラニル基、
- 次の式(II)：

【化2】

〔上式中、R<sub>4</sub>は：

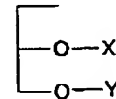
2

- 直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル基；
- C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>モノヒドロキシルアルキル基；
- 2～5のヒドロキシル基を含有するC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>ポリヒドロキシルアルキル基；
- -NR'R''基

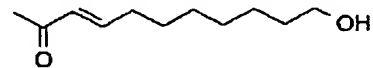
〔上式中、R'及びR''は同一でも異なってもよく、水素原子、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、又はC<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル基、又はシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を表し、R'及びR''はそれらが結合している窒素原子と共に複素環を形成し得るものであり、さらに-NR'R''基はアミノ酸又はグルコサミンの残基であってもよいもの〕；

- 一又は複数の直鎖状又は分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル基、又は-CO-R'''アシル基、又は-OR'''アルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基又はアリール基で、R'''は上述した定義のもの；を表す〕に相当する基、から選択される原子又は基を表し；R<sub>2</sub>が水素原子である場合は、R<sub>3</sub>は、N,N-ジメチルアミノエチル基又は次の式：

20 【化3】



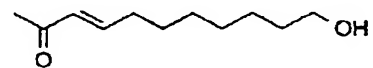
〔上式中、X及びYは同一であり、水素原子又は次の式【化4】



の基を表すか、

30 又はXが水素原子を表し、Yが次の式：

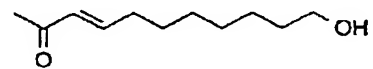
【化5】



の基を表すか、

又はXが次の式：

【化6】



の基を表し、Yが次の式：

40 【化7】



を表す〕の基ではあり得ないものである〕に相当する少なくとも1つの化合物、及び対応の塩類、異性体及び立体異性体の有効量からなる、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、皮膚加齢に抗するための薬剤。

【請求項2】 前記化合物の塩が、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩、又は亜鉛、マグネシウム又はストロンチウムの塩、有機アミンの塩、又は第4級アンモニウム塩から選択されることを特徴とする請求項1に

記載の薬剤。

【請求項3】 少なくとも1つのアミン官能基を含む場合に、塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩又はクエン酸塩等の無機酸又は有機酸の塩から選択されることを特徴とする請求項1又は2に記載の薬剤。

【請求項4】 式(I)の化合物が、 $R_1$  が $-OR_3$  基を表し、ここで $R_3$  が水素原子、エチル基、カルボキシメチル基、1'-カルボキシエチル基又は1'-カルボキシヘプチル基、又は2'-カルボキシフェニル基又は2'-カルボキシ-4'-オクタノイルフェニル基を表し得る化合物であることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項5】 式(I)の化合物が、 $R_2$  が水素原子、又は2'-ヒドロキシエチル基、又は2',3'-ジヒドロキシプロピル基、又は2'-ヒドロキシプロピル基、又は $-C(O)R_4$  基を表し、ここで $R_4$  が、ヒドロキシメチル基、又は1'-ヒドロキシエチル基、又は1'-ヒドロキシヘプチル基、又は2'-ヒドロキシフェニル基、又は2'-ヒドロキシ-4'-オクタノイルフェニル基である得る化合物であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項6】 式(I)の化合物が、 $R_1$  が $-OH$ 基である場合、 $R_2$  は水素原子、2'-ヒドロキシエチル基、又は2',3'-ジヒドロキシプロピル基又は2'-ヒドロキシプロピル基であり得る化合物であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項7】 式(I)の化合物が、 $R_2$  が水素原子である場合、 $R_1$  は $-NR'R''$  基であり、ここで $R'$  は水素原子であり、 $R''$  は $C_1-C_{10}$  モノ-又はポリヒドロキシアルキル基を表す化合物であることを特徴とする請求項1ないし6のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項8】 式(I)の化合物が、 $R_2$  が水素原子である場合、 $R_1$  は $-OR_3$  基を表し、ここで $R_3$  がカルボキシメチル基、又は1'-カルボキシエチル基、又は1'-カルボキシヘプチル基、又は2'-カルボキシフェニル基、又は2'-カルボキシ-4'-オクタノイルフェニル基であり得る化合物であることを特徴とする請求項1ないし7のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項9】 式(I)の化合物が、 $R_2$  が $-CO-R_4$  基である場合、 $R_4$  は、ヒドロキシメチル基、又は1'-ヒドロキシエチル基、又は1'-ヒドロキシヘプチル基、又は2'-ヒドロキシフェニル基、又は2'-ヒドロキシ-4'-オクタノイルフェニル基であり得る化合物であることを特徴とする請求項1ないし8のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項10】 式(I)の化合物が、0.001~20重量%の範囲の濃度で使用されることを特徴とする請求項1ないし9のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項11】 式(I)の化合物が、0.01~5重量%の範囲の濃度で使用されることを特徴とする請求項1

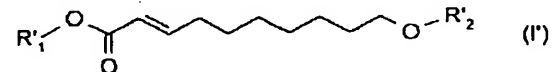
ないし10のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項12】 請求項1ないし11のいずれか1項に記載の薬剤に使用された式(I)の化合物の少なくとも1つを含有することを特徴とする皮膚の落屑を促進及び/又は表皮の再生を刺激し、もって内因性及び/又は外因性の皮膚加齢に抗するための組成物。

【請求項13】 請求項12に記載の組成物を皮膚に適用することを特徴とする皮膚の落屑を促進及び/又は表皮の再生を刺激し、もって内因性及び/又は外因性の皮膚加齢に抗するための非治療的トリートメント方法。

【請求項14】 次の一般式(I'):

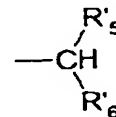
【化8】



【上式中、 $R'_1$  は:

- H基、
- 次の式:

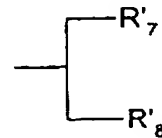
【化9】



の基、

- 次の式:

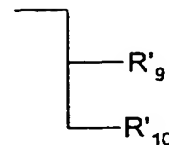
【化10】



の基、

- 次の式:

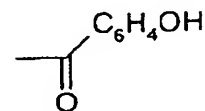
【化11】



の基(上式中、 $R'_5$ 、 $R'_6$ 、 $R'_7$ 、 $R'_8$ 、 $R'_9$ 及び $R'_{10}$ は以下に定義する意味を有する)から選択される基を表し; $R'_2$ は:

- 水素原子、
- 次の式:

【化12】

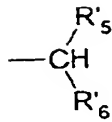


の基、

5

— 次の式：

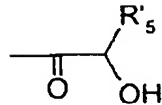
【化13】



の基、

— 次の式：

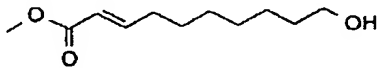
【化14】



の基、から選択される原子又は基を表し、

上式中、R'₅は水素原子、-CH₃基又は-C₆H₁₃基を表し得るものであり；R'₆は-COOH基、-CO-CH₂-CH₃基、又は-CH₂OH基又はヒドロキシル基を表し得るものであり；R'₇は、-OH基、次の式：

【化15】



の基、又は次の式：

【化16】



の基を表し得るものであり；R'₈は、-OH基又は次の式：

【化17】



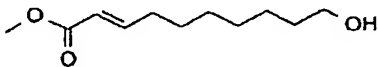
の基を表し得るものであり；R'₉は、次の式：

【化18】



の基を表し得るものであり；R'₁₀は、次の式：

【化19】



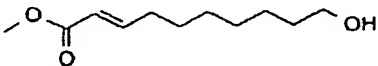
の基、又は次の式：

【化20】



の基を表し得るものであり；R'₁₁が-H基である場合、R'₁₂は水素原子ではなく、R'₁₃が次の式：

【化21】



の基である場合、R'₁₄は、次の式：

【化22】



の基ではない}に相当する10-ヒドロキシ-2-デセン酸の誘導体、及びその対応する塩類、異性体及び立体異性体。

6

【請求項15】 少なくとも1つの請求項14に記載の式(I')の化合物を含有することを特徴とする組成物。

【請求項16】 式(I')の化合物が、組成物の全重量に対して0.001~20%の量で存在していることを特徴とする請求項15に記載の組成物。

【請求項17】 式(I')の化合物が、組成物の全重量に対して0.01~5%の量で存在していることを特徴とする請求項16に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、10-ヒドロキシ-2-デセン酸の新規の誘導体、及び活性化合物として有効量の10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体の少なくとも1つの、組成物における使用であって、該酸又は組成物が皮膚の落屑の促進及び／又は表皮の再生の刺激及び／又は皮膚加齢へ抗することを意図したものに關する。また、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し及び／又は内因性及び／又は外因性の皮膚加齢に抗するための組成物、並びに落屑の促進及び／又は皮膚加齢へ抗することを意図した皮膚の非治療的トリートメント方法に關する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】落屑は、皮膚の表層を構成している表皮が絶えず再生されているという事実に關連した自然現象である。表皮は複数の細胞層からなり、最深層は未分化細胞からなる基底層である。経時的にこれらの細胞は分化し、表皮の表面に向かって移動し、その種々の層を構成し、落屑により除去される死亡細胞である角質細胞を表皮の表面に形成する。表面におけるこの損失は基底層から表皮表面への細胞の移動により補われる。この結果、皮膚が永続的に再生されることになる。角質層を強制的に除去すると表皮の再生が促進され、加齢に抗することが可能になる。

【0003】同時に、これらの細胞は分化し続け、その最終段階で角質細胞になる。それらは、表皮の最終層、すなわち角質層(stratum corneum)と称される最外層を構成する死亡した細胞である。

【0004】皮膚の内的又は外的要因の結果生じる皮膚の加齢は、シワやコジワの出現、色素沈着による斑点を伴うくすんだ黄色状(parchment-like)の外観を生じる皮膚の黄変化、弾性、柔軟性及び張りの喪失の原因となるコラーゲン及びエラスチン繊維の組織崩壊、又は末梢血管拡張症の発現に反映される。

【0005】これらの加齢の徴候のいくつかは、特に内因性又は生理学的加齢、すなわち年齢による「正常な」加齢、つまり時間生物学的加齢であるのに対し、他は外因的加齢、すなわち一般的に環境に起因する加齢であり、これは特に、太陽、光又は他の任意の光線にさらされることによる光加齢である。本発明は、内因的又は生理学的加齢、並びに外因的加齢に關する。

50

【0006】内因的加齢による皮膚の変化は、内因性因子に関連した遺伝子的にプログラムされた老化の結果によるものである。この内因的加齢の結果、特に皮膚細胞の再生速度が低下し、これは例えば皮下脂肪組織の減少や細かいシワやコジワの出現といった好ましくない臨床的变化、及び、例えば弾性繊維の数や厚みの増加、弾性繊維の膜の垂直繊維の喪失、及び該弾性繊維の細胞中での大きく不規則な線維芽細胞の存在といった組織病理学的変化に本質的に反映する。

【0007】これに対し、外因的加齢は、深いシワや張りがなく、外気にさらされたような(weathered)皮膚が形成されるといった好ましくない臨床的变化、及び表皮における弾性物質の過度の蓄積及びコラーゲン線維の退化といった組織病理学的変化の原因となる。

【0008】皮膚加齢に抗する種々の薬剤が従来技術において知られている。例えば、US-A-4603146には、皮膚加齢に抗する化粧品用組成物にレチノイン酸及びその誘導体を使用することが開示されている。さらに、多くの特許及び出版物(例えば欧州特許公開第413528号を参照)、並びに多くの市販されている化粧品用組成物により、皮膚加齢を治療するために $\alpha$ -ヒドロキシ酸、例えば乳酸、グリコール酸又はクエン酸を使用することが教示される。最後に、 $\beta$ -ヒドロキシ酸、特にサリチル酸並びにその誘導体が、その落屑特性の故に知られている(国際特許公開第93/10756号及びUS-A-4767750)。

【0009】これら全ての化合物は落屑を促進させる、すなわち表皮の角質層表面にある「死亡した」細胞を除去することにより皮膚加齢に抗するように作用する。また、この「落屑」特性は、しばしば不適切であるが、角質溶解特性と称されている。しかしながら、従来技術における化合物は、使用者にとって好ましくない副作用、例えばヒリヒリする痛み(stinging)、刺すような痛み(s tabbing)、ほてり(sensation of heat)及び赤みが生じるおそれがあった。よって、今だ、上述した欠点を示すことなく、少なくとも従来の化合物と同等の効果で作用する抗加齢剤が必要とされている。

【0010】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明の目的は、従来の解決法の欠点を克服し、使用に際し、使用者にとって好ましくないヒリヒリする痛み、刺すような痛み、又はほてり又は赤みを伴うことなく、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激する新規の化合物を提供することにある。

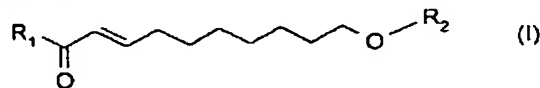
【0011】10-ヒドロキシ-2-デセン酸は、ロイヤルゼリー中に、約10%の乾燥物質で、トランス形で存在し、タウンゼンド(Townsend)及びルーカス(Lucas)により1940年に最初に抽出されたものである(Biochem. J., 34, 1155(1940))。トランス形の10-ヒドロキシ-2-デセン酸は、ミツバチの雌階級の分化に関連して

いる。従来において、この酸が、白血病の予防用組成物、色素脱失用組成物、毛髪及び頭髮の再生及び喪失に関連した活性を有する組成物、抗脂漏用組成物、抗腫瘍用組成物又は細菌発育阻止用組成物に使用されることは公知である。

【0012】本出願人の知識によれば、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、よって内因性及び／又は外因性の皮膚加齢に抗するために、10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体の少なくとも1つを使用することは、今までに全く開示されていない。本出願人は、予期しないことに、有効量の10-ヒドロキシ-2-デセン酸又はその誘導体の少なくとも1つを適用することで、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、よって加齢に抗することができることを見出した。

【0013】よって、本発明の主題事項は、次の一般式(I)：

【化23】



【上式中、 $\text{R}_1$ は：

- 水素原子
- $-\text{NR}'\text{R}''$ 基

【上式中、 $\text{R}'$ 及び $\text{R}''$ は同一でも異なってもよく、水素原子、又は $\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_4$ アルキル基、又は $\text{C}_3$ 、 $-\text{C}_4$ アルケニル基、又はシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を表し、 $\text{R}'$ 及び $\text{R}''$ はそれらが結合している窒素原子と共に複素環を形成し得るものであり、さらに $-\text{NR}'\text{R}''$ 基はアミノ酸又はグルコサミンの残基であってもよいもの]；

- $-\text{OR}_3$ 基

【上式中、 $\text{R}_3$ は：

- 水素原子；
- 直鎖状又は分枝状の $\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_4$ アルキル基；
- 直鎖状又は分枝状の $\text{C}_2$ 、 $-\text{C}_4$ アルケニル基；
- 直鎖状又は分枝状の $\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_4$ ペルフルオロアルキル基；

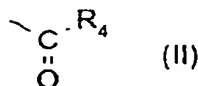
で、アルキル又はアルケニル基が、一又は複数のヒドロキシル及び／又はアミノ及び／又はアミノアルキル基で置換され得るものであり；これらの基は、直鎖状又は分枝状の $\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_4$ カルボン酸アルキル官能基、又はカルボン酸官能基で、さらに置換され得るものであり；

- 直鎖状又は分枝状の $\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_4$ アルキル基、 $-\text{CO}-\text{R}'''$ アシル基又は $-\text{OR}'''$ アルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基又はアリール基で、 $\text{R}'''$ が水素原子又はヒドロキシル基又は直鎖状又は分枝状の $\text{C}_1$ 、 $-\text{C}_4$ アルキル基を表すもの：から選択される原子又は基を表す]；から選択される原子又は基を表し； $\text{R}_3$ は：

- 水素原子、

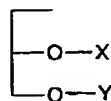
- 直鎖状又は分枝状の $C_1-C_4$ アルキル基、
- 直鎖状又は分枝状の $C_2-C_4$ アルケニル基、
- 直鎖状又は分枝状の $C_1-C_4$ ペルフルオロアルキル基、
- $C_1-C_4$ モノ-又はポリヒドロキシアルキル基、
- シクロペンチル又はシクロヘキシル基、
- テトラヒドロピラニル基、
- 次の式(I I)：

【化24】

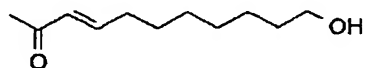
[上式中、 $R_4$ は：

- 直鎖状又は分枝状の $C_1-C_4$ アルキル基；
  - $C_1-C_4$ モノヒドロキシアルキル基；
  - 2～5のヒドロキシ基を含有する $C_3-C_6$ ポリヒドロキシアルキル基；
  - $-NR'R''$ 基
- (上式中、 $R'$ 及び $R''$ は同一でも異なってもよく、水素原子、又は $C_1-C_4$ アルキル基、又は $C_3-C_4$ アルケニル基、又はシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を表し、 $R'$ 及び $R''$ はそれらが結合している窒素原子と共に複素環を形成し得るものであり、さらに $-NR'R''$ 基はアミノ酸又はグルコサミンの残基であってもよいもの)；
- 一又は複数の直鎖状又は分枝状の $C_1-C_4$ アルキル基、又は $-CO-R'''$ アシル基又は $-OR'''$ アルコキシ基で置換されていてもよいアラルキル基又はアリール基で、 $R'''$ は上述した定義のもの；を表す]に相当する基、から選択される原子又は基を表し； $R_2$ が水素原子である場合は、 $R_3$ はN,N-ジメチルアミノエチル基又は次の式：

【化25】

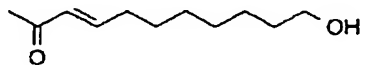


[上式中、X及びYは同一であり、水素原子又は次の式【化26】



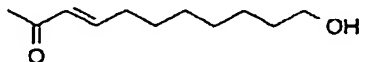
の基を表すか、又はXが水素原子を表し、Yが次の式：

【化27】



の基を表すか、又はXが次の式：

【化28】



の基を表し、Yが次の式：

【化29】



を表す]の基であり得ないものである、と理解される)に相当する少なくとも1つの化合物及びその相当塩類、異性体及び立体異性体からなり、組成物に使用される薬剤において、該化合物又は組成物が皮膚の落屑を促進及び/又は表皮の再生を刺激し、よって皮膚加齢に抗するためのものである薬剤にある。

- 10 【0014】本発明で使用可能な化合物の塩類は、それらが少なくとも1つの遊離の酸性官能基(acid functional group)を含有する場合には、特に、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩、又は亜鉛、マグネシウム又はストロンチウムの塩、有機アミンの塩、又は第4級アンモニウム塩から選択される。本発明の化合物の塩類は、それらが少なくとも1つのアミン官能基を含有する場合には、特に無機酸又は有機酸の塩、特に塩酸塩、臭化水素酸塩又はクエン酸塩から選択される。

- 20 【0015】本発明の好ましい形態においては、 $R_1$ が式 $-NR'R''$ 基であり、ここで $R'$ が水素原子であり、 $R''$ が $C_1-C_4$ モノ-又はポリヒドロキシアルキル基である式(I)の化合物が使用される。

【0016】本発明の他の好ましい形態においては、 $R_1$ が $-OR_3$ 基を表し、ここで $R_3$ が水素原子、エチル基、カルボキシメチル基、1'-カルボキシエチル基又は1'-カルボキシオクチル基、又は2'-カルボキシフェニル基又は2'-カルボキシ-4'-オクタノイルフェニル基を表し得る式(I)の化合物が使用される。

- 30 【0017】本発明の他の好ましい形態においては、 $R_2$ が水素原子、又は2'-ヒドロキシエチル基、又は2',3'-ジヒドロキシプロピル基、又は2'-ヒドロキシプロピル基、又は $-CO-R_4$ 基であり得るもので、ここで $R_4$ が、ヒドロキシメチル基、又は1'-ヒドロキシエチル基、又は1'-ヒドロキシヘプチル基、又は2'-ヒドロキシフェニル基、又は2'-ヒドロキシ-4'-オクタノイルフェニル基を表し得る式(I)の化合物が使用される。

【0018】本発明で使用される好ましい化合物は、  
-  $R_1$ が $-OH$ 基である場合、 $R_2$ は水素原子、2'-ヒドロキシエチル基、2',3'-ジヒドロキシプロピル基又は2'-ヒドロキシプロピル基であり得るもの；

- 40 -  $R_2$ が水素原子である場合、 $R_1$ は、式 $-NR'R''$ 基で、 $R'$ が水素原子であり、 $R''$ が $C_1-C_4$ モノ-又はポリヒドロキシアルキル基であるもの；

-  $R_2$ が水素原子である場合、 $R_1$ は $-OR_3$ 基を表し、ここで $R_3$ がカルボキシメチル基、1'-カルボキシエチル基、又は1'-カルボキシヘプチル基、又は2'-カルボキシフェニル基、又は2'-カルボキシ-4'-オクタノイルフェニル基を表し得るもの；

- 50 -  $R_2$ が $-CO-R_4$ 基である場合、 $R_4$ は、ヒドロキシメチル基、1'-ヒドロキシエチル基、1'-ヒドロキシ

【0019】本発明で使用可能な式(1)の化合物は、天然又は合成由来のものである。「天然由来」という用語は、それが存在する天然物質から抽出された化合物を意味すると理解されるものである。「合成由来」という用語は、化学合成又はバイオテクノロジーにより調製可能な化合物を意味すると理解されるものである。

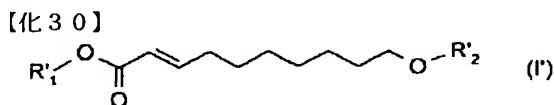
【００２０】もちろん、本発明において、式(I)の化合物は、単独で又は混合物として使用することができる。同様に、本発明において、本発明の化合物は、シス又はトランスの形態で使用することもできる。

【0021】本発明で使用可能な式(I)の化合物の量は、所望する効果に依存することは明らかであり、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、よって内因性及び／又は外因性の皮膚加齢に抗するのに有効な量としなければならない。例えば、本発明で使用可能な式(I)の量は、組成物の全重量に対して0.001%~20%、好ましくは0.01%~5%の範囲内とすること  
20  
ができる。

【0022】他の側面において、本発明の主題事項は、少なくとも1つの式(I)の化合物を含有する、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、よって内因性及び／又は外因性の皮膚加齢に抗するための組成物にある。

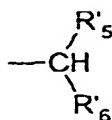
【0023】さらなる他の側面において、本発明の主題事項は、式(I)の化合物を含有する化粧品用組成物を皮膚に適用することの特徴とする、皮膚の落屑を促進及び／又は表皮の再生を刺激し、よって内因性及び／又は外因性の皮膚加齢に抗するための非治療的トリートメント方法にある。

【0024】本発明の他の主題事項は、次の一般式(I'):

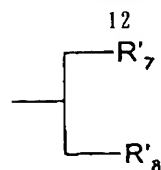


〔上式中、 $R'$  は：

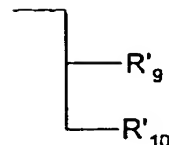
— H基、  
— 次の式：  
【化31】



の基、  
 一 次の式：  
 【化 3 2】

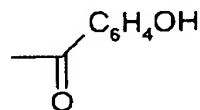


の基、  
 一 次の式：  
 【化 3 3】

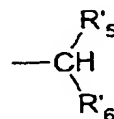


の基(上式中、 $R'_5$ 、 $R'_6$ 、 $R'_7$ 、 $R'_8$ 、 $R'_9$ 及び $R'_{10}$ は以下に定義する意味を有する)から選択される基を表し; $R'_2$ は: - 水素原子、- 次の式:

【化 3 4】

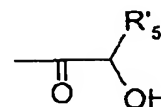


の基、一次の式：  
【化35】



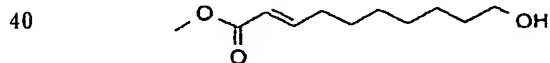
の基、一 次の式：

【化 3 6】

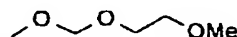


の基、から選択される原子又は基を表し、上式中、 $R'_5$  は水素原子、 $-CH_3$  基又は $-C_6H_5$  基を表し得るものであり； $R'_6$  は $-COOH$ 基、 $-CO_2$ 、 $-CH_2-C$   
 $H_3$  基、又は $-CH_2OH$ 基又はヒドロキシル基を表し  
 得るものであり； $R'_7$  は、 $-OH$ 基、次の式：

【化 3 7】

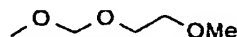


の基、又は次の式：  
【化 38】



の基を表し得るものであり；R'。は、-OH基又は次の式：

【化 3 9】

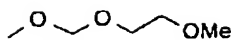


の基を表し得るものであり； $R'_0$  は、次の式：

50 【化40】

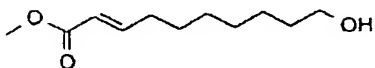


13



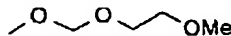
の基を表し得るものであり； $R'_1$  は、次の式：

【化 4 1】



の基、又は次の式：

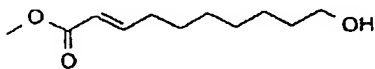
【化 4 2】



の基を表し得るものであり； $R'_1$  が-H基である場合、

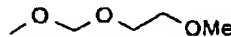
$R'_2$  は水素原子ではなく、 $R'_3$  が次の式：

【化 4 3】



の基である場合、 $R'_3$  は、次の式：

【化 4 4】



の基ではない、と理解される}に相当する10-ヒドロキシ-2-デセン酸の新規の誘導体、及びその相当塩類、異性体及び立体異性体にある。

【0025】それらが少なくとも1つの遊離の酸性官能基を含有する場合には、本発明の化合物の塩類は、特に、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩、又は亜鉛、マグネシウム又はストロンチウムの塩、有機アミンの塩、又は第4級アンモニウム塩から選択される。それらが少なくとも1つのアミン官能基を含有する場合には、本発明の化合物の塩類は、特に無機酸又は有機酸の塩、特に塩酸塩、臭化水素酸塩又はクエン酸塩から選択される。

【0026】本発明の他の目的は、上述した式(I')に相当する少なくとも1つの化合物を含有する組成物に関する。もちろん、本発明の組成物は、式(I')を単独で、又は全ての割合の混合物として含有することができる。もちろん、本発明の組成物に存在する式(I')の化合物の量は、所望する効果の関数であり、よって、広範囲で変動させることができる。目安を述べると、組成物は、組成物の全重量に対して0.001~20%、好ましくは0.01~5%の量の少なくとも1つの式(I')の化合物を含有する。

【0027】本発明の組成物は、摂取、注射又は皮膚(身体の任意の皮膚領域)、毛髪、爪又は粘膜(頬、頬骨、歯肉、生殖器又は結合組織)へ塗布することができる。投与方法に応じて、本発明の組成物は、通常使用される全ての製薬的投与形態にすることができる。

【0028】皮膚への局所適用用として、組成物は、特に、水性溶液又は油性溶液、又はローションもしくは漿液型の分散液、水相に油相を分散させて得られる(O/W)又は逆(W/O)のミルク型の液体又は半液体状のコンシステンシーのエマルション、又は水性又は無水ゲル又はクリーム型の希薄なコンシステンシーのエマルション又は懸濁液、又はマイクロカプセルもしくは微小粒

14

子、もしくはイオン性及び／又は非イオン性の小胞分散液の形態とすることができる。これらの組成物は通常の方法で調製される。

【0029】それらは、水性、アルコール又は水性／アルコール溶液の形態、又はクリーム、ゲル、エマルション又はフォームの形態、又は加圧下で噴霧剤をさらに含有するエアゾール組成物の形態で、毛髪に使用することもできる。さらに、本発明の組成物は、ヘアケア用組成物、特に、シャンプー、ヘアセット用ローション、トリートメントローション、スタイリングクリーム又はゲル、カラーリングシャンプーの形態であってもよい染色用組成物(特に、酸化染色用組成物)、毛髪の再生用ローション、パーマネントウェーブ用組成物(特に、パーマネントウェーブの第1工程用の組成物)、抜毛防止用ローション又はゲル、駆虫用シャンプー等とすることもできる。

【0030】注射用としての組成物は、水性又は油性ローションの形態、もしくは漿液の形態で提供することができる。眼用には、点眼剤の形態で提供することができ、摂取用にはカプセル、顆粒、シロップ又は錠剤の形態で提供することができる。

【0031】本発明の組成物の種々の成分の量は、考慮される分野において従来より使用されている量である。

【0032】また、本発明の組成物は、クレンジング石鹸又はバーを構成する固体状の調製物からなるものであってもよい。さらに、組成物は、加圧下で噴霧剤をさらに含有するエアゾール組成物の形態に包装することもできる。

【0033】本組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5重量%~80重量%、好ましくは5重量%~50重量%である。エマルションの形態の組成物に使用される油、ロウ、乳化剤及び共乳化剤は、化粧品の分野で従来より使用されているものから選択される。乳化剤と共乳化剤は、組成物の全重量に対して0.3重量%~30重量%、好ましくは0.5~20重量%の範囲の割合で組成物中に存在している。エマルションは、さらに、脂質小胞体を含有してもよい。

【0034】組成物が、油性溶液又はゲルの場合、脂肪相は組成物の全重量に対して90%より多くすることができる。

【0035】本発明の組成物は、化粧品又は製薬用に使用することができる。本発明の組成物は好ましくは化粧品に使用される組成物である。また、知られているように、化粧品用組成物は、化粧品の分野で通常のアジュバント、例えば、親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の添加剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、スクリーン剤、臭気吸収剤及び着色物質を含有してもよい。これら種々のアジュバントの量は、化粧品の分野において、従来より使用されている量、例え

10

20

30

40

50

ば、組成物の全重量に対して 0.01%~10%である。これらのアジュバントは、その性質により、脂肪相、水相及び／又は脂質小球体に取り込まれ得る。

【0036】本発明で使用可能な油又はロウとしては、鉱物性油(流動ワセリン)、植物性油(カリテバターの液状留分、ヒマワリ油)、動物性油(ペルヒドロスクワレン)、合成油(プルセリン油)、シリコーン油又はロウ(シクロメチコーン)、フッ化油(ペルフルオロポリエーテル)、ミツロウ、カルナウバロウ又はパラフィンロウを挙げることができる。脂肪アルコール及び脂肪酸(ステアリン酸)をこれらの油に加えることもできる。

【0037】本発明で使用可能な乳化剤としては、例えば、ステアリン酸グリセリル、ポリソルベート 60、及びガッテフォセ社(Gattefosse)からテフォース(Tefose) 63(登録商標)の名称で販売されている PEG-6/P EG-32/ステアリン酸グリコールの混合物を挙げることができる。

【0038】本発明で使用可能な溶媒としては、低級アルコール、特にエタノール及びイソプロパノール、又はプロピレングリコールを挙げることができる。

【0039】本発明で使用可能な親水性のゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー[カルボマー(carbomer)]、アクリルコポリマー、例えばアクリラート/アクリル酸アルキルのコポリマー、ポリアクリルアミド、多糖類、例えばヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム及びクレーを挙げることができ、親油性のゲル化剤としては、変性クレー類、例えばベントーン、脂肪酸の金属塩、例えばステアリン酸アルミニウム、及び疎水性シリカ、エチルセルロース及びポリエチレンを挙げることができる。

【0040】本組成物は他の親水性の活性成分、例えばタンパク質又はタンパク質の加水分解物、アミノ酸、多価アルコール、尿素、アラントイン、糖類及び糖類誘導体、水溶性ビタミン類、植物抽出物及びヒドロキシ酸を含有してもよい。親油性の活性成分としては、レチノール(ビタミンA)及びその誘導体、トコフェロール(ビタミンE)及びその誘導体、必須脂肪酸、セラミド、精油又はサリチル酸及びその誘導体を使用することができる。

【0041】本発明の組成物においては、少なくとも 1 つの式(I)の化合物と他の活性剤とを組み合わせることができる。これらの活性剤としては、例えば：

— 毛髪の再成長及び／又は抜毛の遅延化に関して活性度が改善され、該活性度が既に記載されている薬剤、例えばニコチン酸エステル類、特に、ニコチン酸トコフェリル、ニコチン酸ベンジル及びニコチン酸 C1-C6 アルキル、例えばニコチン酸メチル又はニコチン酸ヘキシル、ピリミジン誘導体、例えば米国特許第 4139619 号及び米国特許第 4596812 号に開示されている「ミノキシジル」、すなわち 2,4-ジアミノ-6-ピペリ

ジノピリミジン-3-オキシド、又は毛髪の再成長を促進する薬剤、例えば本出願人により欧州特許公開第 0648488 号に開示されているもの；

— 皮膚の分化及び／又は増殖及び／又は色素沈着を変化させる薬剤、例えばレチノイン酸とその異性体、レチノールとそのエステル類、ビタミンDとその誘導体、エストロゲン、例えばエストラジオール、コウジ酸又はヒドロキノン；

— 抗菌剤、例えばリン酸クリンダマイシン、エリスロマイシン又はテトラサイクリン群の抗生物質；

— 駆虫剤、特にメトロニダゾール、クロタミトン又はピレスロイド；

— 抗真菌剤、特にイミダゾール群に属する化合物、例えばエコナゾール、ケトコナゾール又はミコナゾール又はそれらの塩類、ポリエン化合物、例えばアンホテリシンB、アリルアミンファミリーの化合物、例えば、テルピナフィン又はオクトピロックス(octopirox)；

— 抗ウィルス剤、例えばアシクロビル；

— ステロイド系の抗炎症剤、例えばヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン又はプロピオン酸クロベタゾール、又は非ステロイド系の抗炎症剤、例えばイブプロフェンとその塩類、ジクロフェナクとその塩類、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン又はグリシルリジン酸；

— 麻酔剤、例えば塩酸リドカインとその誘導体；

— 止痒剤、例えばテナルジン、トリメブラジン又はシプロヘプタジン；

— 角質溶解剤、例えば $\alpha$ -及び $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸又は $\beta$ -ケトカルボン酸、その塩類、アミド類又はエステル類、特にヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸及び一般的に果実酸、及び 5-(n-オクタノイル)サリチル酸；

— 抗フリーラジカル剤、例えば $\alpha$ -トコフェロール又はそのエステル類、スーパーオキシドジスムターゼ、ある種の金属キレート剤又はアスコルビン酸とそのエステル類；

— 抗脂漏剤、例えばプロゲステロン；

— 抗フケ剤、例えばオクトピロックス又はジンクピリチオン；

— 抗ざ瘡剤、例えばレチノイン酸又は過酸化ベンゾイル；

— 植物、海洋又は細菌由来の抽出物；

を挙げることができる。

【0042】また、他の化合物として、例えばジアゾキシド、スピロキサゾン(spiroxazone)、リン脂質、例えばレシチン、リノール酸及びリノレン酸、サリチル酸及び仏国特許第 2581542 号に記載されているその誘導体、例えばベンゼン環の 5 位に 2~12 の炭素原子を有するアルカノイル基を担持するサリチル酸誘導体、ヒドロキシカルボン酸又はケトカルボン酸及びそれらのエ

ステル類、ラクトン及びそれらの相当塩類、アントラリン(anthralin)、カロチノイド類、エイコサテトラエン酸及びエイコサトリエン酸又はそれらのエステル類及びアミド類、ビタミンD及びその誘導体、植物もしくは細菌由来の抽出物も上述のリストに加えることができる。

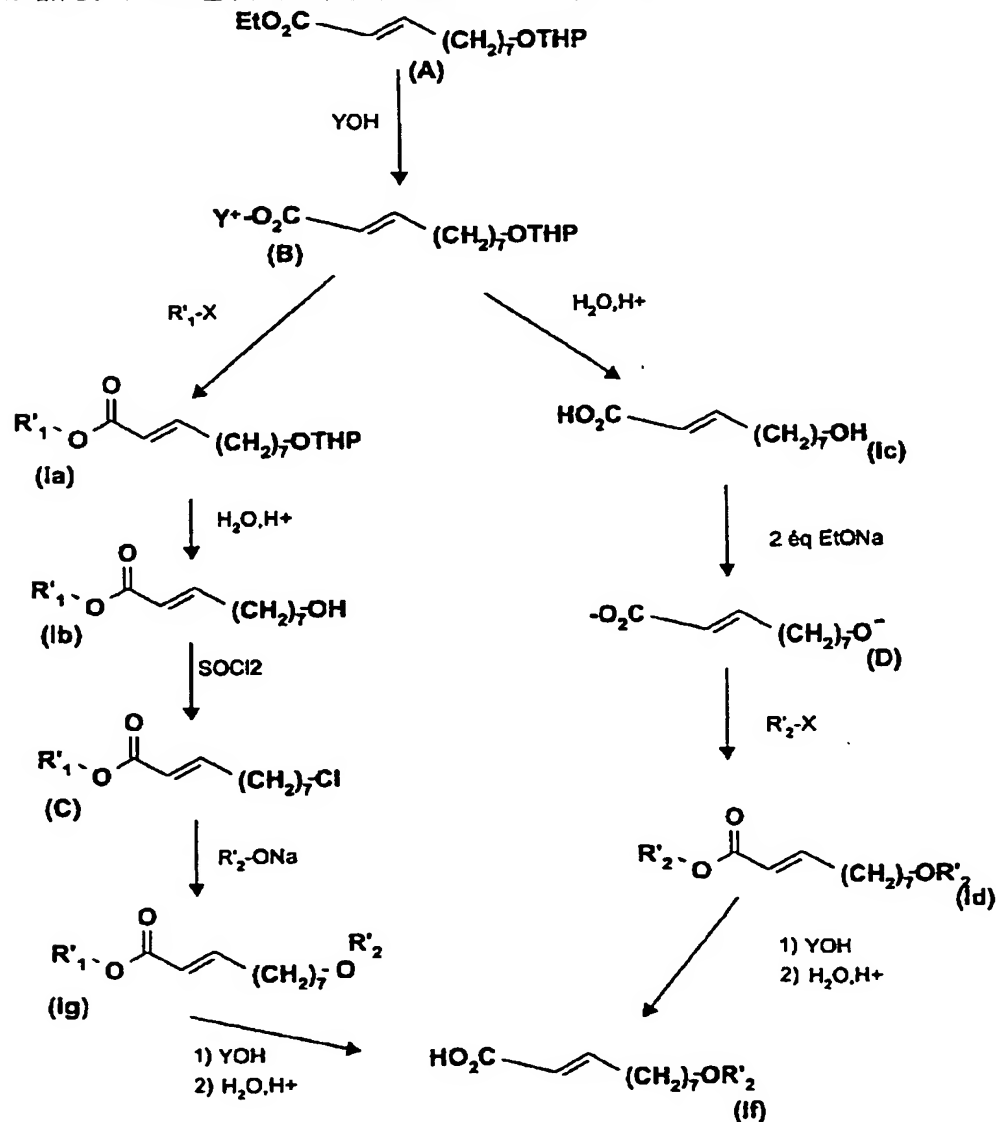
【0043】 によって、特定の形態において、本発明の組成物は、抗菌剤、駆虫剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、止痒剤、麻酔剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、抗脂漏剤、抗フケ剤、抗ざ瘡剤及び／又は皮膚の分化及び／又は増殖及び／又は色素沈着を低減する薬

剤、植物、海洋もしくは細菌由来の抽出物から選択される少なくとも1つの薬剤をさらに含有する。

【0044】 本発明の組成物は製薬用組成物であり、非経口的、経腸的又は局所的に投与することができる。製薬用組成物は、好ましくは局所的に投与される。

【0045】 本発明の化合物は、全く、有機合成において一般的に使用される従来の方法により合成することができる。本発明で使用可能な合成経路を、次の合成反応式に要約する。

【化45】



【0046】 本発明の化合物は、文献〔例えば、マツイ・エス(Matsui S.)のBull. Chem. Soc. Jpn., 1984, 57 (2), 426-34、及びビグ・オー(Vig O)、ビグ・エー(Vig A)、マン・ジェイ(Mann J)及びグプタ・ケー(Gupta K)のJ. Indian Chem. Soc., 1975, 52(6), 538-40〕に記載されている調製方法に従い、式〔合成反応式(1)のA〕のエチル-10-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ〕-2-デセノアートから得られる。

【0047】 このエステルは、エタノール又は非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド又はテトラヒドロフラン中で攪拌し、等量又は過度(等量の2又は3倍)の無機塩基、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム( $\text{YOH}$ ,  $\text{Y}=\text{Na}$ 又は $\text{K}$ )を使用し、 $20^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ の温度で鹸化させて、10-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ〕-2-デセン酸の塩〔合成反応式(1)の式B〕に転化させる。エ

チルエステルの構造(B)の塩への転化は、薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターされる。この段階において、所望する化合物に応じて、反応混合物には2つの処理がなされる：

【0048】 $R'_1$  が $-CHR'$ 、 $R'$ 。基である一般式(I')の化合物を得るために、構造 $R'_1-X$ ( $R'$ は、 $R'$ 。及び $R'$ 。が上述したものである、 $-CHR'$ 、 $R'$ 。で、 $X$ はハロゲン)のアルキルハロゲン化物、好ましくは塩化物又は臭化物を、式(B)の塩を含有する反応混合物に添加する。構造(B)の誘導体のカルボキシラートアニオン( $-CO_2^-$ )をハロゲン化物に置き換えて、式(Ia)のエステルを得る。ついで、このように形成されたエステルを、この混合物を水に注ぎ、ついで有機溶媒、例えば塩素化された溶媒、例えばジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン、又はエーテル含有溶媒(ethereal solvent)、例えばジエチルエーテルで抽出することにより単離する。有機相を分離し、水で洗浄し、ついで、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、最後に濃縮する。酸性水溶液(pHは約4)中で攪拌し、この段階で粗エーテル(Ia)を化合物(Ib)に転化させ、10位のアルコール官能基を脱保護する。先ほど形成されたエステル官能基が変性することなく、脱保護が達成されれば、直ちに停止できるように、薄層クロマトグラフィー(TLC)でこの転化をモニターする。また、有機溶媒、例えばメタノール中で、室温において、酸性樹脂、例えば予め活性化されたドウエックス(Dowex) 50W-X2樹脂で、粗エステル(Ia)を処理することにより、10位のアルコール官能基を脱保護することもできる。得られた化合物(Ib)を、少なくとも1等量の反応体、例えば塩化チオニルの存在下で処理し、相当塩化物(C)を得る。ついで、この塩化物を、構造 $R'_2-O^-Na^+$ ( $R'_2$ は上述した意味を有する)のアルコキシドと反応させ、ついで、通常の条件下で、アルコキシドとハロゲン化物を置換する。このようにして、 $R'_1$  が $-CHR'$ 、 $R'$ 。基である一般式(I')の化合物が得られる。

【0049】 $R'_1$  が水素である式(I')の化合物を得るためには、2つの合成経路が可能である：

— エタノール又は非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド又はテトラヒドロフラン中で攪拌し、等量又は過度(等量の2又は3倍)の無機塩基、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム( $YOH$ ,  $Y=Na$ 又は $K$ )を使用し、20℃～60℃の温度で鹸化させ、ついで、酸性水溶液(pHは約4)中で攪拌する、上述した合成経路により、 $R'_1$  が $-CH$ 、 $R'$ 。基である一般式(I')の化合物(Ig)を得る。

【0050】— 式(Ic)の10-ヒドロキシ-2-デセン酸への転化が完了するまで、室温(20℃)で攪拌して、pH=1になるまで、10-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]-2-デセン酸の塩[合成反応

式(I)の式B]の塩を含有する反応混合物に塩酸を添加する。反応混合物に3倍の水を添加して希釈し、ジエチルエーテル又は酢酸エチルで抽出する。有機相の組合せを水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮する。続いて粗酸を、酢酸エチル/石油エーテルの混合物で再結晶させて精製すると、白色結晶形態の所望の酸が得られる。10-ヒドロキシ-2-デセン酸(Ic)を、エタノールにおいて、2倍のナトリウムエトキシドで処理する。溶媒を蒸発させた後に、構造(D)のジアニオンが得られ、非プロトン性溶媒である無水媒体、例えばジメチルスルホキシド又はテトラヒドロフラン中で、2倍の $R'_2-X$ ( $R'_2$ は上述した意味を有し、 $X$ はハロゲンである)と反応させて、一般構造(I d)の化合物を得る。 $R'_1=H$ の化合物は、1等量又はわずかに多い $Y-OH$ 塩基と化合物(I d)を鹸化させ、ついで、反応混合物を酸性化することにより得ることができる。このようにして、 $R'_1$  が水素である式(I')の化合物が得られる。

【0051】式(I')の所望の化合物において、合成に、式 $R'_1-X$ 又は $R'_2-X$ のハロゲン化物の使用が必要とされる場合、及び $R'_1$ 、又は $R'_2$ 基が、 $-CO$ 、 $H$ 、 $-CH_2OH$ 又は $-OH$ 基を含有している場合、 $R'_1-X$ 又は $R'_2-X$ のハロゲン化物を反応させる前に、ヒドロキシルを保護しておく必要がある。この保護は以下のようにして提供される。例えばトリメチルシリル基と、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 又は $-OH$ 基を、トリメチルシリルクロリドと反応させて、それぞれエステル $-CO_2Si(CH_3)_3$ 、エーテル $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 、又は $-O-Si(CH_3)_3$ に転化させる。ついで、酸性触媒の存在下で加水分解することによって、前記 $R'_1-X$ 又は $R'_2-X$ のハロゲン化物は反応の最後に脱保護される。

【0052】

【実施例】本発明を以下の実施例によりさらに詳しく例証する。

実施例1：この例においては、10-ヒドロキシ-2-デセン酸の落屑の促進能力について調査した：

この、落屑における活性剤のin vitroでのスクリーニングテストを、分化したヒトのケラチン細胞で行った。テストの原理は、落屑が角質細胞の剥離に誘発されるという事実に基づくものである。剥離した角質細胞の数が多くなればなる程、テストされる生成物の落屑力は大きくなる。

【0053】テストのプロトコルは以下の通りである：ヒトの皮膚をバイオプシーとして出発し、表皮から分離することで得られたケラチン細胞をトリプシンの酵素作用により解離させ、 $2 \times 10^5$ 細胞/mlの濃度で培養した。特定の媒体中で10～20日間培養して、ケラチン細胞を成長させ分化させた。培養培地を除去した後、テストする生成物の活性度を評価した。このため、T0及びT60、すなわち生成物の添加前と添加60分後に

において、2つのサンプルを収集した。このように収集されたサンプルを、角質細胞の個体数を計測するために、フローサイトメーターにより分析した。フローサイトメーターは、細胞のDNAに特異的なアクリジンオレンジで処理することにより、角質細胞とケラチン細胞の個体数を識別することができる。この着色は、通常の角質細胞には核がなく、よってDNAが存在しないために、ケラチン細胞に特異的なものである。細胞剥離の指標はT60とT0との差により決定した。実験においては、活性成分が存在しなくても必然的に角質細胞の剥離が生じるため、同様の測定をテストされる生成物を含有しない対照体についても行った。テストは、 $5 \times 10^{-5}$  Mの濃度の10-ヒドロキシ-2-デセン酸を用いて行われた【0054】これらの調査の結果を次の表に要約した。

【表1】

## 組成物1：顔用ミルク

－ 流動ワセリン	7.0 g
－ 10-ヒドロキシ-2-デセン酸	1.0 g
－ モノステアリン酸グリセリル、ポリエチレン グリコールステアレート(100EO)	3.0 g
－ カルボキシビニルポリマー	0.4 g
－ ステアリルアルコール	0.7 g
－ 大豆タンパク質	3.0 g
－ NaOH	0.4 g
－ 防腐剤	適量
－ 水	全体を100 gにする量

この組成物は顔用ミルクの形態で提供され、良好な化粧品特性と、柔軟で快適な使用感を有するものであった。

組成物のpHは約5.5であった。

【0056】

## 組成物2：ローション

－ エチル-10-(2',3'-ジヒドロオキシプロピ ルオキシ)-2-デセノアート	0.5 g
－ 2-エチルヘキシルパルミタート	10.0 g
－ シクロペンタジメチルシロキサン	20.0 g
－ ブチレングリコール	5.0 g
－ 防腐剤	適量
－ 水	全体を100 gにする量

界面活性剤を含有しないこのローションにより皮膚の落屑が促進された。

【0057】

## 組成物3：ミルク

－ パルミチン酸オクチル	35.0 g
－ グリセロール	2.0 g
－ 1'-(エトキシカルボニル)エチル-10-[1' -(エトキシカルボニル)エチルオキシ]-2- デセノアート	2.0 g
－ アクリレート/アクリル酸C <sub>10</sub> -C <sub>30</sub> アルキ ルの架橋したポリマー	0.1 g
－ トリエタノールアミン	0.1 g
－ 小麦のアミノ酸	1.0 g
－ 防腐剤	適量
－ 水	全体を100 gにする量

$5 \times 10^{-5}$ Mの化合物	%**
参照*	92
10-ヒドロキシ-2-デセン酸(R <sub>1</sub> 及びR <sub>2</sub> はOH)	110

\*参照：落屑を促進させることで知られている2-ヒドロキシ-5-オクタノイル安息香酸(本出願人による仏国特許第85-06953号)

\*\*：化合物を含有しない以外は同様に培養された対照体に対する活性度%として示されている。

これらの結果には、細胞剥離における10-ヒドロキシ-2-デセン酸の活性が高いことが示されている。

【0055】実施例2：本発明を例証する組成物の具体例。これらの組成物は種々の成分を単に混合することにより得られたものである。

界面活性剤を含有しない得られたミルクは、良好な化粧品特性を有するものであった。 【0058】

組成物 4 : 顔用ゲル

－ グリセロール	10.0 g
－ 1'-(エトキシカルボニル)ヘプチル-10-ヒドロキシ-2-デセノアート	2.0 g
－ ココアンホ二酢酸二ナトリウム	1.0 g
－ 防腐剤	適量
－ 水	全体を100 gにする量

得られたゲルは、良好な化粧品特性を有するものであった。 【0059】

組成物 5 : 水性のクレンジングゲル

－ ブチレングリコール	7.0 g
－ サルコシン酸ラウロイルナトリウム	4.0 g
－ エチル-10-(2'-ヒドロキシルベンゾイルオキシ)-2-デセノアート	5.0 g
－ トリエタノールアミン	0.8 g
－ カーボマー	0.5 g
－ 防腐剤	適量
－ 水	全体を100 gにする量

得られたゲルは、良好な化粧品特性を有するものであった。